

Received: 27.08.2016

Accepted: 30.10.2016

Published: 31.03.2017

Magdalena Czerzyńska¹, Paulina Orłow², Magdalena Choromańska³

Skutki uboczne radioterapii nowotworów głowy i szyi. Metody leczenia odczynów popromiennych w jamie ustnej

Adverse reactions of radiotherapy for head and neck cancers. Treatment of radiation reactions in the oral cavity

¹ Klinika Kardiologii Dziecięcej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janusz Skalski

² Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Max-Dent”, Białystok, Polska

³ Zakład Stomatologii Zachowawczej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Danuta Waszkiel

Adres do korespondencji: Magdalena Czerzyńska, Klinika Kardiologii Dziecięcej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Wielicka 265, 30-669 Kraków

¹ Department of Paediatric Cardiac Surgery, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Krakow, Poland. Head of the Department: Professor Janusz Skalski, MD, PhD

² Non-Public Health Care Institution “Max-Dent”, Białystok, Poland

³ Department of Restorative Dentistry, Medical University of Białystok, Białystok, Poland. Head of the Department: Professor Danuta Waszkiel, MD, PhD

Correspondence: Magdalena Czerzyńska, Department of Paediatric Cardiac Surgery, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Wielicka 265, 30-669 Krakow, Poland

Streszczenie

Nowotwory głowy i szyi wykrywane są w momencie dużego zaawansowania miejscowego, ze względu na bezbolesny charakter oraz mało specyficzne objawy, tj. chrypkę czy ból gardła. Chorują głównie osoby po 50. roku życia. Niska świadomość społeczna dotycząca występowania nowotworów głowy i szyi w połączeniu z rzadkimi wizytami u specjalistów potęgują problem. W efekcie do lekarzy zgłaszają się pacjenci ze źle rokującą chorobą, w bardzo zaawansowanym stadium. Ryzyko jej wystąpienia zwiększa regularne picie alkoholu niskoprocentowego, palenie tytoniu oraz zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Lokalizacja nowotworów głowy i szyi w bogato ukrwionym i unerwionym rejonie anatomicznym wymusza stosowanie wysoce specjalistycznego leczenia, tj. intensywnej modulacji wiązki promieniowania w radioterapii. Odczyn popromienny ze względu na czas ujawnienia dzieli się na wczesne (ostre) oraz późne (przewlekłe). Do odczynów wczesnych zaliczane są zapalenie i zwłóknienie błony śluzowej jamy ustnej. Odczyn późny są bardziej dokuczliwe i trwałe – są to m.in. martwica żuchwy czy trwałe uszkodzenie funkcji wydzielniczej ślinianek. Do najczęściej występujących skutków ubocznych radioterapii należy zapalenie błony śluzowej (*mucositis*). Pacjenci po radioterapii nowotworów głowy i szyi zmagają się ze stale utrzymującą się suchością błony śluzowej jamy ustnej, która wymaga szczególnej pielęgnacji i higieny. Działania profilaktyczne u osób poddawanych radioterapii obejmują: systematyczne usuwanie płytki nazębnej, stosowanie środków do higieny jamy ustnej z dużą zawartością fluoru, utrzymywanie reżimu diety niskocukrowej, regularne badania kontrolne w gabinecie stomatologicznym.

Słowa kluczowe: radioterapia, odczyn popromienny, jama ustna, pielęgnacja

Abstract

Due to painless nature and poorly specific symptoms, such as hoarseness or sore throat, head and neck cancers are usually diagnosed when the disease is locally advanced. A typical patient is older than 50 years. Low social awareness concerning the occurrence of these cancers and rare appointments with specialist physicians escalate the problem. As a result, patients usually seek medical advice when the disease is advanced and prognosis poor. The risk of these cancers increases by regular consumption of weak alcoholic beverages, cigarette smoking and infection with human papilloma virus. The head and neck location, which is a richly vascularised and innervated anatomic region, necessitates the application of highly specialised treatment, i.e. intensity-modulated radiation therapy. Radiation reactions can be divided into early (acute) and late (chronic) based on the time of occurrence. Early reactions include inflammation and fibrosis of the oral mucosa. Late reactions are more troublesome and persistent. They include: mandible necrosis or permanent impairment of salivary gland secretory function. The most common adverse effects of radiotherapy include mucositis. Patients irradiated for head and neck cancers usually suffer from persistent oral mucosa dryness that requires particular care and hygiene. Preventive measures in patients undergoing radiotherapy include: systematic plaque removal, using high-fluoride agents for oral hygiene, following a low-sugar diet and regular dental check-ups.

Key words: radiotherapy, radiation reactions, oral cavity, care

WSTĘP

Nowotwory głowy i szyi (NGiS) to heterogenna grupa nowotworów, zróżnicowana zarówno pod względem morfologicznym, jak i histologicznym. Najczęstszy spośród nich jest rak płaskonabłonkowy (90% NGiS). Termin NGiS odnosi się do nowotworów rozwijających się w obrębie krtani, jamy ustnej, języka, wargi, gardła, nosa, zatok obocznych nosa, gruczołów ślinowych, ucha i tarczycy. Nie obejmuje natomiast zmian nowotworowych zlokalizowanych w oku oraz w mózgu⁽¹⁾. Raki jamy ustnej i gardła znajdują się na szóstym miejscu pod względem częstotliwości występowania na świecie⁽¹⁾. W Polsce stanowią 5% zarejestrowanych nowotworów złośliwych⁽²⁾. Na NGiS chorują głównie osoby po 50. roku życia (89% mężczyzn, 87% zachorowań u kobiet)⁽³⁾. NGiS wykrywane są w momencie dużego zaawansowania miejscowego ze względu na bezbólowy charakter oraz mało specyficzne objawy, tj. chrypkę czy ból gardła. Niska świadomość społeczna dotycząca występowania NGiS w połączeniu z rzadkimi wizytami u specjalistów eskalują problem. W efekcie do lekarzy zgłaszają się pacjenci ze źle rokującą chorobą, w bardzo zaawansowanym stadium⁽⁴⁾. Tymczasem stadia przedrakowe, tj. leukoplakia czy erytroplakia, rozwijają się przez wiele miesięcy i są klinicznie wykrywalne, np. podczas wizyty kontrolnej u dentysty. Możliwe jest wówczas wczesne rozpoczęcie terapii. Umieszczenie NGiS w bogato ukrwionym i unerwionym rejonie anatomicznym wymusza stosowanie wysoce specjalistycznego leczenia, tj. intensywnej modulacji wiązki promieniowania w radioterapii (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT)⁽⁵⁾. Okolica głowy i szyi jest miejscem występowania wszystkich narządów zmysłów. Zlokalizowane w tym obrębie nowotwory wpływają też na funkcjonowanie psychiczne pacjenta⁽⁵⁾.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie skutków ubocznych wynikających z ekspozycji na wysokie dawki promieniowania jonizującego stosowanego podczas radioterapii (*radiotherapy*, RTH) NGiS. Zaprezentowano także możliwości łagodzenia odczynów popromiennych oraz metody pielęgnacji jamy ustnej u pacjentów po RTH NGiS.

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU NGiS

Jamę ustną wyściela nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący, w którego budowie wyróżnia się warstwę podstawną, kolczystą oraz powierzchniową. Nabłonek jamy ustnej umiejscowiony jest na błonie podstawnej, podobnej pod względem histologicznym do błony podstawnej naskórka⁽⁶⁾. Patologiczne komórki nowotworowe charakteryzują się wzmożoną proliferacją (przyspieszony cykl komórkowy).

INTRODUCTION

The group of head and neck cancers (HNCs) is heterogeneous and diversified both in morphological and histological aspects. The most common type is squamous cell carcinoma (90% of HNCs). The term HNCs refers to neoplasms developing within the larynx, oral cavity, tongue, lips, throat, nose, paranasal sinuses, salivary glands, ears and thyroid. This group does not encompass tumours located in the eyes or brain⁽¹⁾. Oropharyngeal cancer is the sixth leading cancer by incidence worldwide⁽¹⁾. In Poland, HNCs account for 5% of the registered malignancies⁽²⁾. They usually develop in patients older than 50 years of age (89% of males and 87% of females)⁽³⁾. Due to painless nature and poorly specific symptoms, such as hoarseness or sore throat, HNCs are usually diagnosed when the disease is locally advanced. Low social awareness concerning the occurrence of these cancers and rare appointments with specialist physicians escalate the problem. As a result, patients usually seek medical advice when the disease is advanced and prognosis poor⁽⁴⁾. However, precancerous lesions, so-called leukoplakia or erythroplakia, develop for many months and are clinically detectable, e.g. during a dental check-up. This way, early diagnosis and therapy are possible. The head and neck location, which is a richly vascularised and innervated anatomic region, necessitates the application of highly specialised treatment, i.e. intensity-modulated radiation therapy (IMRT)⁽⁵⁾. Also, the head and neck region houses all senses. Moreover, tumours in this location may affect mental health⁽⁵⁾.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to present adverse reactions resulting from exposure to high doses of ionising radiation during radiotherapy (RTH) for HNCs. Moreover, means to relieve radiation reactions and methods of oral care after RTH are presented as well.

RISK FACTORS OF HNCs

The oral cavity is lined with non-keratinised stratified squamous epithelium that consists of the stratum basale, stratum spinosum and superficial layer. The oral mucosa is located on the stratum basale, which is histologically similar to the epidermal basal layer⁽⁶⁾. Pathological cancer cells are characterised by increased proliferation (faster cell cycle). The risk factors of HNCs can be divided into endo- and exogenous ones. The former concern individual genetic predispositions. The genes that participate in carcinogenesis include: proto-oncogenes (e.g. platelet-derived growth factor, PDGF – fibroblast growth factor), suppressor genes (e.g. protein p53 – so-called “genomic guardian angel”), apoptosis-controlling genes (apoptosis-inhibiting genes: *BCL-2* or *BCL-XL*), pro-apoptotic genes (*BAX*, *BAD*, *BID*), genes regulating DNA repair and those

Czynniki ryzyka rozwoju NGiS można podzielić na endo- i egzogenne. Pierwsze dotyczą indywidualnych predyspozycji genetycznych; do genów uczestniczących w procesie kancerogenezy należą: protoonkogeny (np. *platelet-derived growth factor*, PGDF – czynnik wzrostu fibroblastów), geny supresorowe (np. białko p53 – tzw. anioł stróż genomu), geny kontrolujące apoptozę (geny hamujące apoptozę – *BCL-2* lub *BCL-XL*), geny proapoptotyczne (*BAX*, *BAD*, *BID*), geny regulujące naprawę DNA oraz geny biorące udział w metabolizmie ksenobiotyków⁽⁷⁾. Za rozwój NGiS odpowiedzialne są geny niskiej penetracji. Determinują one wzrost nowotworów dopiero po aktywacji przez zewnętrzny czynnik kancerogeny. Funkcją genów niskiej penetracji jest także neutralizacja szkodliwych związków chemicznych oraz usuwanie powstałych uszkodzeń DNA. Natomiast wpływ czynników egzogennych został stosunkowo słabo poznany. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia NGiS zwiększa regularne picie alkoholu niskoprocentowego (wina, piwa), w większym stopniu niż spożyta jednorazowo mała dawka alkoholu wysokoprocentowego. Bardziej zagrożone są osoby pijące i niepalące niż palące i niepijące⁽⁸⁾. Do innych czynników egzogennych zaliczane jest palenie tytoniu (czynne i bierne) oraz stosowanie tytoniu bezdymnego (tabaki). Picie alkoholu i palenie papierosów inicjują proces kancerogenezy niezależnie od siebie (zwiększają ryzyko 2- lub 3-krotnie), a w przypadku jednoczesnego występowania potęgują swoje negatywne działanie (zwiększają ryzyko 10-krotnie)⁽⁹⁾. W ostatnich latach coraz większą rolę jako czynnika etiologicznego w procesie kancerogenezy przypisuje się też zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV), który wykazuje powinowactwo do nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Zmiany morfologiczne i histologiczne tkanki zmienionej nowotworowo są bardzo zbliżone do zmian związanych z infekcją HPV. Wzrost częstości zakażeń tym wirusem wiąże się z wcześniejszym wiekiem inicjacji seksualnej, częstą zmianą partnerów oraz seksem oralnym. Upośledzenie układu immunologicznego ma wpływ na zwiększoną podatność na zakażenia. Infekcja HPV umożliwia aktywację wirusa Epsteina-Barr (EBV)^(10,11). Impulsem do rozwoju nowotworu jest również przewlekłe drażnienie tkanek poprzez źle dopasowane protezy, nawisy wypełnień, ciała obce w jamie ustnej (piercing). Do innych czynników zalicza się wpływ środowiska naturalnego, styl życia, dietę oraz rodzaj wykonywanej pracy (tab. 1)⁽¹²⁾.

DIAGNOSTYKA NGiS

Wykrywanie NGiS jest utrudnione ze względu na całkowicie bezobjawowy lub mało specyficzny charakter zmian (chrypka, drapanie w gardle, odkrztuszanie wydzieliny). Rejon głowy i szyi cechuje się skomplikowaną budową anatomiczną, a obecność wielu naturalnych jam stwarza potencjalnie dogodne miejsce rozwoju zmian nowotworowych. W trafnym rozpoznaniu początkowych symptomów choroby kluczową rolę odgrywa lekarz pierwszego kontaktu.

taking part in xenobiotic metabolism⁽⁷⁾. Low-penetrance genes are responsible for HNCs. They determine tumour growth after activation by an external cancerogenic factor. Low-penetrance genes also neutralise harmful chemical compounds and remove DNA damage. The influence of exogenous factors has been poorly explored. It is known that the risk of HNCs is increased by regular consumption of weak alcoholic beverages (wine, beer) to a greater extent than single consumption of a low dose of strong alcohol. Individuals who drink but do not smoke are at greater risk than those who smoke and do not drink⁽⁸⁾. Other exogenous factors include tobacco smoking (active and passive) and using smokeless tobacco. Drinking alcohol and smoking initiate a cancerogenic process independently from each other (a 2- or 3-fold risk increase). If they occur together, they potentiate their negative effects (a 10-fold risk increase)⁽⁹⁾. In the recent years, human papilloma virus (HPV) infection has been observed to play a role as an aetiopathogenetic factor in cancerogenesis. HPV shows affinity to stratified squamous epithelium. The morphological and histological picture of tissues affected by cancer is very similar to lesions associated with HPV infection. Increased incidence of HPV infection is associated with earlier sexual initiation, changing sexual partners frequently and oral sex. Immune system impairment has an impact on increased susceptibility to infection. HPV enables activation of Epstein-Barr virus (EBV)^(10,11). Moreover, another impulse for the development of cancer is chronic tissue irritation by poorly adjusted dentures, restorations with overhangs or foreign bodies in the oral cavity (piercing). Other factors include the effects of the natural environment, lifestyle, diet and type of professional work (Tab. 1)⁽¹²⁾.

DIAGNOSIS OF HNCs

The detection of HNCs is difficult due to completely asymptomatic course or poorly specific nature of lesions (hoarseness, itchy throat, expectoration). The head and neck region is characterised by complex anatomic structure, and the presence of a number of natural cavities creates an environment potentially favouring cancer development. First contact physicians play a key role in accurate identification of the first symptoms of the disease. The European Head and Neck Society (EHNS)

Czynnik etiologiczny <i>Aetiological factor</i>	Najczęstszy nowotwór <i>Most common cancer</i>
Tytoń <i>Tobacco</i>	Rak krtani <i>Laryngeal cancer</i>
Alkohol <i>Alcohol</i>	Rak jamy ustnej i gardła <i>Oropharyngeal cancer</i>
Promieniowanie UV <i>UV radiation</i>	Rak wargi <i>Lip cancer</i>
Promieniowanie jonizujące <i>Ionising radiation</i>	Rak tarczycy i gruczołów ślinowych <i>Thyroid and salivary gland cancer</i>

Tab. 1. Najczęstsze czynniki etiologiczne w NGiS

Tab. 1. The most common aetiological factors of HNCs

Europejskie Stowarzyszenie Głowy i Szyi (European Head and Neck Society, EHNS) zaleca stosowanie w diagnostyce reguły „1 przez 3”. Zgodnie z nią należy skierować pacjenta do specjalisty w przypadku utrzymywania się objawów (pieczenie języka, nieogójące się owrzodzenie i/albo erytroplakia lub leukoplakia, ból gardła, przewlekła chrypka, problemy z połykaniem lub ból w trakcie połykania, guz na szyi, jednostronna niedrożność nosa oraz/lub krwawy wyciek z nosa) przez okres dłuższy niż trzy tygodnie. Ułatwieniem w diagnostyce jest dostępność obszaru głowy i szyi w badaniu przez lekarzy różnych specjalności (okulista, laryngolog, dentysta). Do niepokojących zmian, które mogą oni zaobserwować, należą m.in.: guz, naciek, owrzodzenie, łzawienie, krwopłucie, ropna wydzielina z przewodów lub ich niedrożność, dysfagia, szczękoscisk, rozchwianie zębów. W anamnezie należy uwzględnić czas trwania objawów i ich lokalizację. W celu ustalenia rozpoznania pacjent powinien zostać zbadany przez zespół lekarzy różnych specjalności: dentystę, chirurga twarzowo-szczękowego i onkologa. Po zdiagnozowaniu NGiS wykonuje się badanie histologiczne technikami endoskopowymi (np. ezofagoskopia), w celu określenia typu nowotworu⁽¹³⁾. W badaniu radiologicznym, za pomocą klasycznego zdjęcia rentgenowskiego (pantomogram), oceniane jest stadium choroby. Do bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych należą: stożkowa tomografia komputerowa (*cone beam computed tomography*, CBCT), klasyczna tomografia komputerowa (*computed tomography*, CT), rezonans magnetyczny oraz ultrasonografia⁽¹³⁾.

SKUTKI UBOCZNE RADIOTERAPII

Stopień zaawansowania nowotworu i stan ogólny chorego determinują wybór metody leczenia (radioterapia, chemioterapia, chirurgia lub kombinacje tych metod)⁽¹³⁾. W ocenie stopnia zaawansowania NGiS stosowana jest klasyfikacja TNM. Rozmiar guza opisuje litera T (*tumour*), przerzuty do węzłów chłonnych – litera N (*noduli*), przerzuty do narządów sąsiednich oraz przerzuty odległe – litera M (*metastasis*)⁽¹⁴⁾.

Promieniowanie elektromagnetyczne stosowane w radioterapii skutecznie niszczy komórki nowotworowe. Podczas leczenia NGiS promieniowanie uszkadza jednak ślinianki, komórki nabłonka jamy ustnej. Prowadzi to do zaburzenia wydzielania śliny (hiposaliwacja, ksero stomia), a nawet do martwicy żuchwy. Skutki działania promieniowania jonizującego dzielą się na wczesne (ostre) oraz późne (przewlekłe) (tab. 2), w zależności od czasu ujawnienia się powikłań. Odczyny wczesne pojawiają się już w trakcie radioterapii lub tuż po jej zakończeniu. Należą do nich m.in.: złuszczenie błony śluzowej jamy ustnej (na sucho i na mokro), zapalenie błony śluzowej, suchość jamy ustnej wskutek zniszczenia ślinianek, wypadanie włosów. Odczyny późne występują najwcześniej po upływie 90 dni do nawet kilku lat od leczenia radioterapeutycznego⁽¹⁵⁾, w wyniku uszkodzenia komórek o długim czasie obrotu komórkowego

recommends applying the “1 for 3” principle. It says that the patient should be referred to a specialist when symptoms (sore tongue, non-healing ulcers and/or erythroplakia or leukoplakia, sore throat, chronic hoarseness, difficult of painful swallowing, a lump on the neck, unilateral nasal obstruction or bloody discharge) persist for more than three weeks. The diagnosis is facilitated by the fact that various doctors (ophthalmologist, laryngologist, dentist) have access to the head and neck region in the physical examination. Alarming lesions include: tumour, infiltration, ulceration, lacrimation, haemoptysis, purulent nasal discharge or nasal obstruction, dysphagia, trismus and tooth mobility. The physician should ask about the duration of symptoms and their location. In order to determine the diagnosis, the patient should be examined by a team of doctors of various specialties: dentist, maxillofacial surgeon and oncologist. After HNC diagnosis, a histological examination is conducted using endoscopic techniques (e.g. oesophagoscopy) in order to specify the type of cancer⁽¹³⁾. The stage of the disease can be evaluated in a radiological examination by means of a conventional X-ray picture (panoramic radiograph). More advanced diagnostic methods include cone beam computed tomography (CBCT), conventional computed tomography (CT), magnetic resonance imaging or ultrasonography⁽¹³⁾.

ADVERSE EFFECTS OF RADIOTHERAPY

Cancer stage and general state of the patient determine the treatment method (radiotherapy, chemotherapy, surgery or their combination)⁽¹³⁾. In assessing HNC stage, the TNM classification is employed. Tumour size is represented by the letter T (tumour), lymph node metastases by the letter N (noduli) and metastases to adjacent organs and distant metastases by the letter M (metastasis)⁽¹⁴⁾.

Electromagnetic radiation used in radiotherapy effectively destroys cancer cells. However, during HNC treatment, it also damages the salivary glands and oral mucosa cells. This leads to saliva secretion disorders (hyposalivation or xerostomia) and even to mandibular necrosis. Effects of ionising radiation can be divided into early (acute) and late (chronic) (Tab. 2) depending on the time of their occurrence. Early reactions appear during radiotherapy or directly after its conclusion. They include: oral mucosa exfoliation (dry and wet), mucositis, xerostomia due to salivary gland damage and hair loss. Late reactions tend to develop after 90 days or even several years from radiotherapy⁽¹⁵⁾ due to damage to cells with long cellular turnover (elastic cells). These injuries can be manifested only at the time when cells enter the cell division cycle; also, they can never be manifested. Late radiation reactions in the head and neck region are usually manifested, e.g. by maxillary and/or mandibular osteoradionecrosis, degenerative changes in the temporomandibular joints, permanent destruction of the salivary glands (xerostomia) and secondary cancer. Cells are capable of repairing radiation injuries.

Odczyny wczesne (ostre) <i>Early (acute) reactions</i>	Odczyny późne (przewlekłe) <i>Late (chronic) reactions</i>
Typ tkanki a czas obrotu komórkowego <i>Tissue type and time of cellular turnover</i>	
Tkanki uporządkowane hierarchicznie – szybki obrót komórkowy, krótki czas dojrzewania oraz życia komórek <i>Tissues in a hierarchical order – rapid cellular turnover, short cell maturation and life</i>	Tkanki elastyczne – brak lub wolny obrót komórkowy, długi czas dojrzewania, długi czas życia komórek <i>Elastic tissues – the lack of or slow cellular turnover, long cell maturation and life</i>
Czas ujawnienia się odczynu <i>Time of manifestation</i>	
Pojawia się w trakcie lub do 90 dni po radioterapii <i>During or within 90 days after radiotherapy</i>	Od 90 dni do kilku lat po zakończeniu leczenia <i>From 90 days to several years after radiotherapy</i>
Objawy <i>Symptoms</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Złuszczenie błony śluzowej jamy ustnej (na sucho i na mokro) <i>Oral mucosa exfoliation (dry and wet)</i> • Rumień – przekrwienie błony śluzowej, obrzęk śluzówek <i>Redness – mucosal hyperaemia, oedema</i> • Uszkodzenie miąższu ślinianek – zmniejszenie wydzielania śliny <i>Damage to the salivary gland parenchyma – reduced saliva production</i> • Stany ropne migdałków <i>Purulent tonsillitis</i> • Zaburzenia połykania <i>Swallowing disorders</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Trwałe uszkodzenie miąższu ślinianek – kserostomia <i>Permanent damage to the salivary gland parenchyma – xerostomia</i> • Próchnica <i>Caries</i> • Martwica żuchwy <i>Mandibular necrosis</i> • Niedoczynność tarczycy <i>Hypothyroidism</i> • Wtórny nowotwór <i>Secondary cancer</i>

Tab. 2. Odczyny popromienne wczesne i późne po RTH NGiS
Tab. 2. Early and late radiation reactions after RTH for HNCs

(komórki elastyczne). Uszkodzenia te mogą zostać ujawnione dopiero w momencie, gdy komórki wejdą w cykl podziałowy; mogą też w ogóle się nie ujawnić. Późny odczyn popromienny objawia się w regionie głowy i szyi m.in. martwicą (*osteoradionecrosis*) żuchwy i/lub szczęki, zmianami zwyrodnieniowymi stawów skroniowo-żuchwowych, trwałym zniszczeniem ślinianki (kserostomia), a także wtórnym nowotworem. Komórki mają zdolność naprawy uszkodzeń popromiennych. Redukcja skutków popromiennych i wzrost efektu terapeutycznego są osiągane poprzez odpowiednie frakcjonowanie dawki (hipo- bądź hiperfrakcjonowanie). Wzrost dawki frakcyjnej przy zastosowaniu nawet kilkugodzinnej przerwy w napromienieniu, bez zwiększenia całkowitego czasu leczenia, pozwala na naprawę uszkodzeń powstałych w zdrowych tkankach⁽¹⁶⁾.

Do najczęściej występujących skutków ubocznych radioterapii (niezależnie od chemioterapii) należy zapalenie błony śluzowej (*mucositis*)⁽⁴⁾. Objawia się ono m.in. bólem i trudnościami w połykaniu pokarmów. W grupie pacjentów cierpiących na *mucositis* istnieje zwiększone ryzyko infekcji bakteryjnych i grzybiczych w jamie ustnej⁽¹⁷⁾. W leczeniu zapalenia błony śluzowej stosowane są środki działające miejscowo (farmakologiczne i niefarmakologiczne) oraz ogólnoustrojowo. Do najnowocześniejszych niefarmakologicznych metod działających miejscowo należy terapia laserem helowo-neonowym (He-Ne) małej mocy. Terapia ta redukuje ilość zmian, przyspiesza nabłonkowanie oraz łagodzi przebieg choroby. Mechanizm działania wiązki światła lasera na tkanki nie został do końca poznany. Najprawdopodobniej efekt terapeutyczny zależy od stopnia redukcji poziomu cytokin prozapalnych i wolnych rodników⁽¹⁸⁾. Głównym celem farmakoterapii miejscowej jest działanie: powlekające i osłaniające błony

A reduction in radiation-induced consequences and an increase in therapeutic effects are achieved by the application of adequately fractionated (hypo- or hyperfractionated) doses. Higher fractionated doses, with an interval between radiation sessions of even several hours, without increasing total radiation time, enables cells to repair damage inflicted on healthy tissues⁽¹⁶⁾.

The most common adverse effect of radiotherapy (irrespective of chemotherapy) is mucositis⁽⁴⁾. Its symptoms include painful and difficult swallowing. Patients with mucositis are at greater risk of bacterial and fungal infections in the oral cavity⁽¹⁷⁾. Mucositis is treated using topical methods (pharmacological and non-pharmacological) and systemic drugs. The most modern non-pharmacological topical methods include low-energy helium–neon laser therapy. This treatment reduces the quantity of lesions, accelerates epithelialisation and soothes symptoms. The mechanism of action of a laser beam is not entirely clear. Apparently, the therapeutic effect depends on the grade of proinflammatory cytokine and free radical concentration reduction⁽¹⁸⁾. The main aim of topical pharmacotherapy is to coat and shield membranes (surfactant), provide aseptic and antiseptic action (chlorhexidine, povidone-iodine), accelerate epithelial proliferation (vitamin A, cytokines), soothe (benzamide hydrochloride, only with radiotherapy to the dose of 50 Gy) and provide cytoprotective effects (glutamine). Keratinocyte growth factor (KGF) and amifostine are recommended for systemic use in prevention and treatment of mucositis. KGF accelerates wound healing and amifostine exhibits cytoprotective action by removing free radicals from cells⁽¹⁹⁾.

Dryness in the oral cavity and pharynx is caused by destructive effects of ionising radiation on the salivary gland

(surfaktant), aseptyczne i antyseptyczne (chlorheksydyna, powidon jodowany), przyspieszające proliferację nabłonka (witamina A, cytokiny), łagodzące (chlorowodorek benzydaminu, jedynie przy radioterapii do 50 Gy), cytoprotekcyjne (glutamina). Czynniki wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor*, KGF) i amifostyna są zalecane jako leki ogólnoustrojowe w zapobieganiu oraz leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej – KGF przyspiesza gojenie ran, amifostyna wykazuje działanie cytoprotekcyjne poprzez usuwanie z komórek wolnych rodników⁽¹⁹⁾.

Wskutek destrukcyjnego działania promieniowania jonizującego na mięszs ślinianek obserwowana jest suchość w obrębie jamy ustnej i gardła. Wśród rodzajów zaburzeń wydzielania śliny należy różnicować kserostomię z hiposalivacją. Hiposalivacja dotyczy obniżonego wydzielania śliny przez gruczoły ślinowe przy zachowanej funkcji wydzielniczej. Kserostomia natomiast to subiektywne odczucie suchości w ustach w wyniku nieodwracalnego uszkodzenia mięszsu ślinianek⁽²⁰⁾. Dzięki nowoczesnym technikom napromieniania (IMRT) możliwe jest oszczędzenie mięszsu i funkcji ślinianek; przed ich wdrożeniem 80% pacjentów po radioterapii NGIS cierpiało na kserostomię⁽²¹⁾. Przy hiposalivacji zostaje częściowo zachowana funkcja gruczołów ślinowych. Innymi objawami niepożądanymi promieniowania są uszkodzenia kości, zębów, mięśni oraz stawów skroniowo-żuchwowych⁽²²⁾. Dysfagia występuje u pacjentów, u których w wyniku promieniowania uszkodzone zostały mięśnie uczestniczące w akcie połykania⁽²³⁾. W późniejszym okresie ujawniania się odczynów popromiennych pojawiają się kserostomia, martwica żuchwy, próchnica, szczękostisk, a także niedoczynność tarczycy⁽²⁴⁾. Leczenie skojarzone (radioterapia z chemioterapią) nasila wszystkie ww. objawy⁽²⁵⁾.

W związku z obniżoną produkcją śliny najważniejsze staje się działanie protekcyjne w obrębie jamy ustnej. Początkowo ma ono na celu uniemożliwienie rozwoju infekcji grzybiczej lub bakteryjnej. Zalecane jest stosowanie płukanek, past do zębów, zawieszin do pędzlowania zawierających nadtlenuk wodoru, chlorheksydynę, poliwinylpyrrolidon czy nystatynę⁽²⁵⁾. Działanie przeciwgrzybicze w terapii doustnej wykazują też amfoterycyna B, flukonazol, klotrimazol. Poprawę komfortu życia pacjenta można uzyskać poprzez zastosowanie sztucznej śliny, jednak niektóre preparaty mają odczyn poniżej pH krytycznego szkliwa (pH = 5,5) i mogą sprzyjać demineralizacji. Wzrost sekrecji śliny można osiągnąć w wyniku stymulacji mechanicznej i chemicznej. Pobudzenie wydzielania uzyskuje się poprzez ssanie twardych bezcukrowych cukierków, żucie gumy, spożywanie twardych warzyw (np. marchew, seler) lub stosowanie substancji poprawiających smak (np. przyprawy, ekstrakty). Efektywność pobudzenia receptorów jest wysoka, lecz krótkotrwała. W celu uniknięcia dodatkowych komplikacji, wynikających z przeciążenia stawów skroniowo-żuchwowych, i jednocześnie zachowania działania przeciwpóchniczego należy żuć gumę około 5 min. Tabrizi i wsp. udowodnili zależność pomiędzy długotrwałym żuciem

parenchyma. Amongst types of saliva secretion disorders, xerostomia must be differentiated from hyposalivation. The latter refers to reduced saliva secretion by the salivary glands with preserved secretory function. The former, however, denotes a subjective sensation of dryness in the oral cavity resulting from irreversible damage to the salivary gland parenchyma⁽²⁰⁾. Thanks to modern radiation techniques (IMRT), the salivary gland parenchyma and function can be preserved. Before their implementation, however, 80% of patients after radiotherapy for HNCs reported xerostomia⁽²¹⁾. As for hyposalivation, salivary gland function is partially preserved. Other adverse effects of radiation include damage to bones, teeth, muscles and temporomandibular joints⁽²²⁾. Dysphagia is observed in patients with radiation-induced damage to the muscles responsible for swallowing⁽²³⁾. Late radiation reactions also include: xerostomia, mandibular necrosis, caries, trismus and hypothyroidism⁽²⁴⁾. Combined treatment (radiotherapy with chemotherapy) escalates all above mentioned symptoms⁽²⁵⁾.

Due to reduced saliva production, the protective action within the oral cavity becomes the most important. Its initial aim is to prevent fungal or bacterial infection. It is recommended to use mouthwashes, toothpastes and suspensions for oral brushing with hydrogen peroxide, chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone or nystatin⁽²⁵⁾. Antifungal effects can also be achieved using amphotericin B, fluconazole or clotrimazole. The quality of life can be improved by using artificial saliva, but certain preparations of this type have pH below the critical enamel pH (5.5) and can favour demineralisation. Increased salivary secretion can be achieved by mechanical and chemical stimulation. Secretion is promoted by sucking hard, sugar-free sweets, chewing gums, consuming hard vegetables (e.g. carrots, celery) or using taste-improving substances (e.g. spices, extracts). The efficacy of receptor stimulation is high but short-term. In order to avoid additional complications resulting from temporomandibular joint overload, and at the same time preserve anticavity action, gums should be chewed for approximately 5 minutes. Tabrizi *et al.* have proven the existence of a relationship between long gum chewing (min. 30 minutes daily) and the occurrence of temporomandibular disorder (TMD)⁽²⁶⁾. Moreover, citric acid promotes saliva production. However, it should be avoided due to oral mucosa irritation and enamel demineralisation. Pharmacotherapy is possible only with partially preserved glandular function. For this purpose, cholinomimetic products are used: pilocarpine hydrochloride and cevimeline, which exert long-term effects in the treatment of hyposalivation. Modifications concerning prolonging the time of cholinomimetic drug release are limited by side effects (hyperhidrosis, nausea, vomiting, diarrhoea)⁽²⁷⁾.

Caries is a consequence of progressive destruction of dental tissues due to demineralisation caused by acids produced by bacteria during the process of carbohydrate fermentation.

gumy (od 30 min dziennie) a ujawnianiem się schorzeń stawów skroniowo-żuchwowych (*temporomandibular disorder*, TMD)⁽²⁶⁾. Zwiększenie wydzielania śliny powoduje też kwasę cytrynową. Unika się jednak jego stosowania ze względu na możliwość podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej i demineralizację szkliwa. Farmakoterapia jest możliwa jedynie przy częściowo zachowanej funkcji gruczołów. Stosowane są preparaty o działaniu cholinomimetycznym: chlorowodorek pilokarpiny i cewimelina, które wywołują długotrwały efekt wzmożenia sekrecji śliny w leczeniu hiposalivacji. Modyfikacje dotyczące wydłużenia czasu uwalniania środków cholinomimetycznych ograniczają efekty uboczne terapii (nadmierna potliwość, nudności, wymioty, biegunki)⁽²⁷⁾. Próchnica jest konsekwencją postępującej destrukcji tkanek zęba w wyniku demineralizacji, której przyczyną są kwasy produkowane przez bakterie podczas procesu fermentacji węglowodanów. Próchnica popromienna rozwija się bardzo szybko (w ciągu 4–6 miesięcy od zakończenia radioterapii)⁽²⁸⁾. Rozpoczyna się w okolicy przyszyjkowej zęba, a następnie obejmuje całą jego powierzchnię⁽²⁹⁾. W swoim przebiegu jest bardziej agresywna niż próchnica egzogenna (zajmuje wszystkie zęby), co wynika ze zmian ilościowych i jakościowych śliny (obniżone pH, mała pojemność buforowa, nieprawidłowa zawartość elektrolitów i białka) – w efekcie obserwowany jest spadek przepływu śliny, a więc zmniejszenie działania płuczącego.

Martwica kości układu stomatognatycznego (*osteonecrosis of the jaws*, ONJ) najczęściej dotyczy kości żuchwy i szczęki. Jest to rodzaj osteoradionekrozy, wynikającej z niedokrwienia. Szczeka i żuchwa ze względu na stale działające na nie siły podczas żucia charakteryzują się zwiększonym metabolizmem i obrotem kostnym. Intensywny proces przebudowy struktur kostnych sprawia, że są one bardziej narażone na negatywny wpływ promieniowania. Żuchwa jest strukturą lepiej ukrwioną niż szczeka i w większym stopniu narażoną na czynniki mechaniczne, w związku z czym częściej ulega martwicy (⅔ przypadków)⁽³⁰⁾. Stosunkowo niewielka grubość błony śluzowej jamy ustnej i jej duża podatność na uszkodzenia ułatwiają przedostawanie się bakterii do kości szczęki i żuchwy.

Rozpoznanie radiologiczne martwicy popromiennej ustala się po wykluczeniu wznowy guza w napromienianym polu. Stwierdzenie występowania obszaru bez cech gojenia o średnicy większej niż 1 cm przez minimum 6 miesięcy jest potwierdzeniem obecności ogniska martwicy⁽³¹⁾. W wyniku progresji martwicy kości żuchwy dochodzi do patologicznych złamań, rozwoju przetoki oraz zakażeń. Wyróżnia się trzy etapy rozwoju martwicy: wczesny, podczas trwania radioterapii i późny, następujący nawet kilka lat po zabiegach radioterapeutycznych⁽³²⁾. Obraz radiologiczny ONJ przypomina przewlekłe zapalenie kości i szpiku kostnego – do charakterystycznych objawów należą rozległe ogniska rozrzedzenia struktury kostnej o nieostrzych granicach oraz obecność martwaków (wysepek martwej kości, w różnym rozmiarze: od niewielkich punktów do dużych zmian)⁽³³⁾. Na radiogramach obserwuje się objawy

Radiation-induced dental caries develops very fast (within 4–6 months after radiotherapy)⁽²⁸⁾. It begins at the tooth neck and later involves its entire surface⁽²⁹⁾. It is more aggressive than exogenous caries (it affects all teeth), which results directly from quantitative and qualitative changes in salivary parameters (lower pH, reduced buffering capacity, abnormal levels of electrolytes and protein). In consequence, salivary flow is reduced and the washing effect is limited.

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) usually affects the mandible and maxilla. It is a type of osteoradionecrosis resulting from ischaemia. The mandible and maxilla are characterised by increased metabolism and bone turnover, which results from constant forces acting on these structures while chewing. An intensive process of bone surface remodeling renders them more susceptible to negative radiation effects. Due to better vascularity, the mandible is more susceptible to mechanical factors than the maxilla, which leads to its more frequent necrosis (⅓ of cases)⁽³⁰⁾. A relatively low thickness of the oral mucosa and its high susceptibility to damage facilitate the penetration of bacteria to the mandibular and maxillary bones.

The radiological diagnosis of osteoradionecrosis is made when tumour relapse in the irradiated region has been ruled out. The detection of an area manifesting no signs of healing, greater than 1 cm and persisting for at least 6 months confirms the presence of a necrotic focus⁽³¹⁾. The progression of mandibular necrosis leads to pathological fractures, fistulae and infections. There are three stages of the development of necrosis: early, during radiotherapy and late, occurring even several years after treatment⁽³²⁾. The radiological picture of ONJ resembles chronic osteomyelitis. Typical symptoms include extensive foci of bone thinning with blurred margins and presence of sequestra (necrotic islet of various sizes, ranging from slight points to large lesions)⁽³³⁾. Radiographs present signs of destruction and new bone formation with most signs suggesting the latter – the image of sclerotisation (skeletal system density). The structure of the bone is granular with diffuse foci of osteolysis⁽³⁴⁾. The margins of necrotic lesions are not clearly marked. If a necrotic focus is located near the lower edge of the mandible, a bundle bone resorption focus might be observed⁽³⁵⁾. A destructive effect of ionising radiation after HNC radiotherapy is also seen in structures surrounding the masticatory system. One can observe bone resorption and sclerotisation of adjacent anatomical structures.

In order to minimise the risk of adverse effects of RTH in HNCs, one should implement preventive measures before radiotherapy or in its initial stages. These measure include: systematic plaque removal (brushing, flossing teeth, washing the oral cavity), using fluoride agents (to prevent caries) and control the amount of plaque in the dental office. Systematic strict oral hygiene can be problematic for patients⁽³⁶⁾. It is also important to follow a low-sugar diet. In order to keep the oral cavity moist, one should drink often (water or milk) and eliminate dry foods. Patients after

destrukcji i nowotworzenia kości z przesunięciem w stronę procesu nowotworzenia – obraz sklerotyzacji (zagęszczenie tkanki kostnej). Kość w budowie jest ziarnista, z rozszanymi ogniskami osteolizy⁽³⁴⁾. Granice zmian martwiczych nie są wyraźnie zaznaczone. W przypadku lokalizacji ogniska martwicy blisko brzożu dolnego żuchwy możliwe jest występowanie ogniska resorpcji blaszki zbitej⁽³⁵⁾. Destrukcyjny wpływ promieniowania jonizującego po radioterapii NGiS widoczny jest także w strukturach otaczających narząd żucia. Obserwuje się resorpcję kości i sklerotyzację pobliskich struktur anatomicznych.

W celu zminimalizowania rozwoju skutków ubocznych RTH NGiS należy włączyć do terapii działania profilaktyczne, przed rozpoczęciem radioterapii lub w początkowym jej etapie. Działania profilaktyczne obejmują m.in. systematyczne usuwanie płytki nazębnej (szczotkowanie, nitkowanie, płukanie jamy ustnej), stosowanie środków zawierających fluor (ograniczają rozwój próchnicy), kontrolę ilości płytki nazębnej w gabinecie stomatologicznym. Systematyczne utrzymywanie wysokiej higieny jamy ustnej może być dla pacjentów problematyczne⁽³⁶⁾. Ważnym aspektem w zachowaniu prawidłowego stanu jamy ustnej jest też prowadzenie diety niskocukrowej. W celu utrzymania wilgotności jamy ustnej zaleca się częste picie napojów (wody lub mleka) oraz eliminację pokarmów suchych. U pacjentów po RTH wskazane jest stosowanie łagodnych past do mycia zębów bez zawartości laurylosiarczanu sodu, który może sprzyjać powstawaniu aft. Płukanki do zębów powinny być łagodne w smaku i bezalkoholowe oraz zawierać fluor⁽³⁷⁾. Przy mało nasilonych objawach i braku zakażenia zaleca się płukanie jamy ustnej środkiem antyseptycznym, np. chlorheksydyną. W momencie wykrycia infekcji bakteryjnej konieczne jest włączenie antybiotykoterapii (np. penicyliny V). Patologiczne złamanie trzonu żuchwy, nawracające zakażenia oraz przetoka wewnętrzna kwalifikują chorego do resekcji nekrotycznie zmienionej kości, operacji rekonstrukcyjnej i dożylnego podawania antybiotyku⁽³⁸⁾. Po zakończeniu RTH bardzo ważne jest, by w dalszym ciągu dbać o higienę jamy ustnej oraz przeprowadzać regularne badania kontrolne w gabinecie stomatologicznym, co pomoże wykryć na wczesnym etapie ewentualne zmiany i umożliwi szybkie wdrożenie terapii⁽²⁰⁾. Najczęstsze sposoby leczenia odczynów popromiennych zostały przedstawione w tab. 3.

PODSUMOWANIE

Skutki negatywnego działania promieniowania jonizującego na zdrowe komórki są leczone objawowo (paliatywnie). Zmniejszanie intensywności następstw radioterapii NGiS polega na wdrożeniu działań pielęgnacyjnych. W edukacji pacjenta po RTH NGiS szczególną rolę odgrywa więc lekarz stomatolog. Zalecenia dotyczą głównie utrzymywania dokładnej higieny jamy ustnej (szczotkowanie, nitkowanie, płukanie). Ważny aspekt stanowią także regularne wizyty kontrolne w gabinecie stomatologicznym.

RTH are advised to use mild toothpastes without sodium lauryl sulphate which can be conducive to the development of aphthae. Mouthwashes should be gentle in taste, with fluoride and without alcohol⁽³⁷⁾. If symptoms are not severe and there is no infection, the oral cavity should be washed with an antiseptic agent, e.g. chlorhexidine. If a bacterial infection is detected, antibiotic therapy should be started (e.g. penicillin V). Pathological mandible fracture, recurring infections and an internal fistula are conditions that necessitate resection of the necrotic bone, reconstructive surgery and intravenous administration of an antibiotic⁽³⁸⁾. After RTH, oral hygiene and regular dental check-ups should be continued. This can help detect potential lesions early and enable rapid treatment⁽²⁰⁾. The most common methods to treat radiation reactions are presented in Tab. 3.

CONCLUSION

The consequences of negative effects of ionising radiation on healthy cells are treated symptomatically (palliatively). Reducing the intensity of HNC radiotherapy consequences consists in hygienic measures. A dentist plays a significant role in educating patients after RTH for HNCs. It is mainly advised to maintain strict oral hygiene (brushing and flossing teeth, using mouthwashes). Regular dental

Odczyn popromienny <i>Radiation reaction</i>	Leczenie <i>Treatment</i>
Kserostomia, hiposalivacja <i>Xerostomia, hyposalivation</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Środki o działaniu przeciwbakteryjnym (nadtlenek wodoru, chlorheksydyna, poliwinylpirolidon, nystatyna) <i>Antibacterial agents (hydrogen peroxide, chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone, nystatin)</i> • Środki o działaniu przeciwgrzybiczym (amfoterycyna B, flukonazol, klotrimazol) <i>Antifungal agents (amphotericin B, fluconazole, clotrimazole)</i> • Stosowanie bezcukrowej gumy do żucia <i>Using sugar-free chewing gum</i> • Preparaty o działaniu cholinomimetycznym (chlorowodorek pilokarpiny, cewimelina) <i>Cholinomimetic agents (pilocarpine hydrochloride, cevimeline)</i>
Próchnica popromienna <i>Radiation-induced caries</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatologia zachowawcza <i>Conservative dental treatment</i>
Zapalenie błony śluzowej <i>Mucositis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia laserem helowo-neonowym <i>Helium-neon laser therapy</i> • Farmakoterapia <i>Pharmacotherapy</i>
Osteonekroza <i>Osteonecrosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Płukanki antyseptyczne <i>Antiseptic mouthwashes</i> • Antybiotykoterapia <i>Antibiotic therapy</i> • Leczenie chirurgiczne <i>Surgical treatment</i>
Nowotwory wtórne <i>Secondary cancer</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne <i>Surgical treatment</i> • Radioterapia <i>Radiotherapy</i> • Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>

Tab. 3. Najczęstsze sposoby leczenia odczynów popromiennych
Tab. 3. The most common methods to treat radiation reactions

Ponadto chorzy powinni unikać podrażnień błony śluzowej jamy ustnej, m.in. poprzez wykluczenie z diety ostrych przypraw. Odczucie suchości w jamie ustnej zmniejszą odpowiednie nawodnienie organizmu i unikanie pokarmów wymagających długiego przeżuwania. Systematyczne kontrole stomatologiczne stanowią też element profilaktyki wtórnej, która pozwala na identyfikację ewentualnych ognisk nowotworów wtórnych we wczesnym etapie zaawansowania.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

check-ups are also important. Moreover, patients should avoid oral mucosa irritation, e.g. by excluding spicy foods. Dryness in the oral cavity can be relieved by proper hydration and avoidance of foods that require long chewing. Systematic dental check-ups constitute an element of secondary prevention that enables identification of potential cancer foci at an early stage.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have bad influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Skrzypińska B: Zrozumieć nowotwory głowy i szyi. Available from: <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1680526,1,zrozumiec-nowotwory-glowy-i-szyi,index.html> [cited: 14 August 2014].
2. Jarosz A: RAK KRTANI zaczyna się od CHRYPY. Objawy i leczenie raka krtani. Available from: http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/newotwory/rak-krtani-zaczyna-sie-od-chrypy-objawy-i-leczenie-raka-krtani_39035.html [cited: 15 August 2014].
3. Krajowy Rejestr Nowotworów: Nowotwory wargi, jamy ustnej i gardła (C00-C06, D00.0). Available from: <http://onkologia.org.pl/newotwory-wargi-jamy-ustnej-gardlac00-c06-d00-0/>.
4. Golusińska E, Kardach H, Wegner A *et al.*: Ocena stanu zdrowotnego jamy ustnej chorych z nowotworami głowy i szyi leczonych onkologicznie. Otolaryngologia 2013; 12: 48–54.
5. Yorke E, Gelblum D, Ford E: Patient safety in external beam radiation therapy. AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 768–772.
6. Naidu A, Lifferth D, Fuentes RS: Oral and maxillofacial pathology. Case of the month. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. Tex Dent J 2014; 131: 426–427, 464–465.
7. Domagała W: Molekularne podstawy karcynogenezy i ścieżki sygnałowe niektórych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Pol Przegl Neurol 2007; 3: 127–141.
8. Bury P, Godlewski D, Wojtyś P: Alkohol jako czynnik ryzyka choroby nowotworowej. Współcz Onkol 2000; 4: 13–15.
9. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC *et al.*: Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 541–550.
10. Rettig E, Kiess AP, Fakhry C: The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. Expert Rev Anticancer Ther 2015; 15: 35–49.
11. Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI: Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. Cancers (Basel) 2014; 6: 1793–1820.
12. Zhang E, Cui Z, Xu Z *et al.*: Association between polymorphisms in ERCC2 gene and oral cancer risk: evidence from a meta-analysis. BMC Cancer 2013; 13: 594.
13. Zhang GS, Huang SM, Chen C *et al.*: Evaluating the therapeutic dose distribution of intensity-modulated radiation therapy for head and neck with cone-beam computed tomography image: a methodological study. Biomed Res Int 2014; 2014: 326532.
14. National Cancer Institute: Staging. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging> [cited: 20 February 2017].
15. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD: Radiation therapy: posterior segment complications. Dev Ophthalmol 2013; 52: 114–123.
16. Beetz I, Schilstra C, van der Schaaf A *et al.*: NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. Radiother Oncol 2012; 105: 101–106.
17. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M: The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. Support Care Cancer 2006; 14: 533–540.
18. Watanabe S, Suemaru K, Nakanishi M *et al.*: Assessment of the hamster cheek pouch as a model for radiation-induced oral mucositis, and evaluation of the protective effects of keratinocyte growth factor using this model. Int J Radiat Biol 2014; 90: 884–891.
19. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ *et al.*: Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014; 117: 595–607.
20. Benhaim C, Lapeyre M, Thariat J: [Stereotactic irradiation in head and neck cancers]. Cancer Radiother 2014; 18: 280–296.
21. Lozza L, Cerrotta A, Gardani G *et al.*: Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer. Radiother Oncol 1997; 44: 143–147.
22. Szczesniak MM, Maclean J, Zhang T *et al.*: Persistent dysphagia after head and neck radiotherapy: a common and under-reported complication with significant effect on non-cancer-related mortality. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014; 26: 697–703.
23. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K *et al.*: The management of osteoradionecrosis of the jaws – a review. Surgeon 2015; 13: 101–109.
24. Glišński B, Ząbek M, Urbański J: Podstawowe zasady postępowania z chorymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Współcz Onkol 2006; 10: 263–267.
25. Guzik Ł, Kamysz E: Kserostomia – więcej niż suchość w jamie ustnej. Farm Pol 2009; 65: 411–414.
26. Tabrizi R, Karagah T, Aliabadi E *et al.*: Does gum chewing increase the prevalence of temporomandibular disorders in individuals with gum chewing habits? J Craniofac Surg 2014; 25: 1818–1821.
27. Chandu GS, Hombesh MN: Management of xerostomia and hyposalivation in complete denture patients. Indian J Stomatol 2011; 2: 263–266.
28. Adamowicz-Klepalska B, Wierzbińska M, Strużycka I: Założenia i cele zdrowia jamy ustnej w kraju na lata 2006–2020. Czas Stomatol 2005; 58: 457–460.
29. Glišński B, Mucha-Malecka A, Wcisło Z *et al.*: Powikłania ze strony uzębienia po radioterapii nowotworów głowy i szyi. Onkologia Info 2011; 8: 22–26.

30. Drozdowska B: Martwica żuchwy. *Endokrynol Pol* 2011; 62 (zeszyt edukacyjny III): 4–9.
31. Różyło-Kalinowska I, Różyło TK: Zmiany zapalne części twarzowej czaszki. In: Różyło-Kalinowska I, Różyło TK: Współczesna radiologia stomatologiczna. Czelej, Lublin 2012: 268–270.
32. Różyło TK, Różyło-Kalinowska I: Zasady i techniki obrazowania. Badania radiologiczne zewnątrzustne. In: Różyło TK, Różyło-Kalinowska I: Radiologia stomatologiczna. PZWL, Warszawa 2007: 216–218.
33. Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR *et al.*: Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114 (Suppl): S19–S25.
34. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD *et al.*: Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 396–402.
35. White SC, Pharoah MJ (eds.): Radiologia stomatologiczna. Czelej, Lublin 2002: 360–366.
36. Fejerskov O, Kidd E (eds.): Próchnica zębów. Choroba próchnicowa i postępowanie kliniczne. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006: 330–333.
37. Kaczmarek U: Leczenie suchości jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa. *Czas Stomatol* 2007; 60: 88–95.
38. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M *et al.*: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast* 2009; 18: 213–217.